(16) 日本国特群庁 (JP)

(y) (4 拡 称 Æ **∜**

(11)特許出限公開番号

特開平4-257578

(43)公開日 平成4年(1992)9月11日

51) Int.Cl.	第2018年	ア内韓国事中	F 1	五路水水路
C 0 7 D 401/06		8829-4C		
A 6 1 K 31/40	ABR	7475-4C		
	ABS	7475-4C		
	ACB	7475-4C		
31/4	ABF			

審査課収 未請求 顕永県の数1(全26頁) 最終質に続く

(21) 出版条号	特戴平3-233694	(71)出職人 390023607	390023607
			パイエル・アクチエンゲゼルシャフト
(22) 田田日	平成3年(1991)8月22日		BAYER AKTIENGESELLS
			CHAFT
(31) 優先権主張番号	P4027278.8		ドイン連邦共和国 5090 フーレエルクー
(32)優先日	1990年8月29日		ガン1・パイエルベルク (単毛なつ)
(33) 優先推主張四	F17 (DE)	(72) 発明者	ウルリッヒュイー・ミュラー
			ドイン連邦共和国ゲー2600プシスルタール
			1・クラウデイウスペーク5
		(72) 発明者	クルリツヒ・ニーベーナー
			ドイツ連邦共和国デー5632ベルメルスキル
			ヘン3・ガルテンシュトラーセ3
		(74)代理人	(74)代理人 弁理士 小田島 平吉
	•		商本町に据く

(54)【発明の名称】 複素磁量徴されたシクロアルカノ〔b〕 – インドールスルホンアミド

(新田角) (57) [東約]

Ξ

の複数図層後されたシクロアルカノ [b] ーインドール スルホンアミド、適当ならばその異性体及びそれらの 值。代数的な化合物は、式(1)に於て、兄'、兄'、兄 *. R* が木数でありR* はどリシルメチル又はピリジ ルメトキシであり、Aは-NCK・)でありXは適宜要

破されたフェニルであり、Rでは水帯、又はピリジルメ 【効果】 「白色繁色病、自白、粉原膜化、喘息、アレル チルでありYはCNXはCOOHであり、見つm=2, n=0. 2=2785.

ギーの治療及び心筋梗塞の予防に使用し得る。

【存件学法の問題】 (加水项1)

82244-257578

3 8 X-105-Y-0(2E)

3

式中、Ri、Ri、Ri、Ri及びRiは阿一もしくは相関 なり、且つ木木、ニトロ、シアノ、ハロゲン、トリフル オロメチル、カルポキシル、ヒドロキシルまたはトリフ ルオロメトキシを表わすか、式ーS(O)#R*の基を表わ し、ここにR・は放弃原子8個までを有する直鎖状もし くは分枝類状のアルキルまたはその一部に対してハロゲ ン、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロメチルで開稿 そしていばり、1または2の数を表わすか、各々の場合 ジルオキシを表わずか、式~NR'R'の話を表わし、こ こに R'及び R'は同一もしくは相関なり、且つ水業、各 に及業原子10個までを有する直旋状もしくは分枝線状 のアルコキシもしくはアルコキシカルボニルまたはベン される炭素原子6~10個を有するアリールを表わし、

B 々の場合に改業原子8個虫でを有する直鎖状もしくは分 **技規状のアルキルまたはアシルを扱わすか、または投棄** 3~8個を有するシクロアルキルを表わすが、奴兼原子 6~10回を有するアリールを扱わすか、各々の場合に 原子6~10個を育するアリールを表わすか、数素原子 段素原子10個までを有し、国時ハロゲン、ヒドロキシ ル、カルボニル、シアノ、政策原子6~10個を有する アリール、各々の場合に政策原子8個までを有するアル コキシもしくはアルコキシカルポニルまたは式

まれば

の基で冒櫓されていてもよい喧嘩伏もしくは分枝倒伏の米

D及び日は上記の意味を有し、

R'もしくはーNH-SO:-R'の路を投わすか、或い はテトラブリルを改わし、但し、曖負基Aが基-N-E R1、R1及びR1の少なくとも1つが第-D、-E-O Yは式-CO-Gの基を扱わし、ここにGはヒドロキシ ル、故素原子8個までを有するアルコキシ、フエノキシ -L-D, -E-NH-L-D, -E-CO-L-D史 たは一日一口の1 つを致わさなければならないかのいず またはR*、R'及びR'が上配の意味を有する式-NR' れかである、の複素環境投されたシクロアルカノ [b] **一Dを変わさねばならないか、または鬱焰蒸尽1、R1、**

※アルキルまたはアルケニルを扱わし、ここにw、R*: 10 R'及びR'は上記の登集を有するか、載いは式

-E-Dの基を扱わし、ここにDは更に労働核または推改規 大規が配むし待る、N、OまたはSよりなも群からのへ テロ原子4個までを有する3~1異の戯和もしくは不飽 **名質弁理を表わし、そしてB及びLは向一もしくは相関** なり、且つ医療結合を扱わすか、または炭素原子10個 までを有する直接伏もしくは分枝延状のアルキレンまた トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシル、カルポキシ ルオキシ及び各々の場合に政策原子8個までを有する店 【だ3】-0、-E-0-(-0、-E-22-(-0、-E-00-(-0 または ル、数数原子6~10個を有するアリールまたはアリー 頃伏もしくは分枝重伏のアルコキシもしくはアルコキシ カルボニルまたは技装菓子8個までを有し、その際にア **ルサルは木の部分になしたカル おキツル、 ヒドロキツ** シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 はアルケニンンを扱むし、Xは留取ニトロ、ハロゲン、 ル、政策原子も個までを育するアルコキシカルボニル、 校兼原子6~10個を有するプリール虫たはw. Ki

たは4の数を表わし、nは0、1または2の数を安わ は~NR' 兄'で便動されることができる底板状もしくは なる間接基で1~5個拠されていてもよい、炭素原子6 ~10個を有するアリールを扱わし、mは1、2、3ま R'及びR'が上記の意味を有する式ーS(O)=R'もしく 分枚類状のアルキルよりなる群からの向一もしくは拍響 し、2は1.2、3または4の数を表わし、

Aは直接結合または式-NH-もしくは-N-E-Dの基を表わし、ここに

- インドールスルホンアミド、適当ならばその具性体及 【発明の詳細な説明】 びそれらの塩。

[b] -インドールスルホンアミド、その製造力在及び 【0002】シクロアルカノ [b] シヒドロインドール **中の路型における使用に関する。**

【0001】本発明は簡素顕言故されたシクロアルカノ

- 及び - インドールスルホンアミドが血小板鼓集配合作 用を有することは既に関示されている(ドイツ囚体許出 表公园第3.631.824中参照)。

しまり

ß

本図中4~257578

* [fk4] ල

> [0003] 一段末(1) [0004]

CB2)3-4-SO3-1

0

(0000)

(4E 6]

※アルキルまたはアルケニルを扱わし、ここにw、R*. 10 R'及びR*は上記の意味を有するか、或いは式 B R (0005) 苯甲、R', R', R', R'及びR'は阿一 またはトリフルオロメトキシを扱わすか、式一S(O)〒 もしくは相異なり、且つ木森、ニトロ、シアノ、ハロゲ ン、トリンルオロメチル、カルボキシル、ヒドロキシル 対してハロゲン、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロ ニルまたはペンジルオキシを扱わすか、式-NR'R'の る直接状もしくは分枝組状のアルキルまたはその一部に メチルで国債される炭素原子6~10個を有するアリー ルを表わし、そしてwは0、1または2の数を扱わす か、各々の場合に改業原子10届までを有する直鎖状も しくは分枝類状のアルコキシもしくはアルコキシカルポ 国保伏もしくは分氏損伏のアルキルまたはアシルを表わ K*の基を扱わし、ここにK*は段素原子8個までを有す 高を扱わし、ここにR'及びR•は阿一もしくは相関な り、且つ木県、各々の場合に改衆原子8個までを有する ずか、または炭素原子6~10個を育するアリールを表 わずか、段森原子3~8個を有するシクロアルキルを接 か、各々の場合に投業原子10個までを育し、随時ハロ までを有するアルコキシもしくはアルコキシカルボニル わずか、政兼原子6~10個を育するアリールを表わす ゲン、ヒドロキシル、カルボニル、シアノ、収兼原子6 ~10個を育するアリール、各々の場合に設発原子8箇

または

[0000]

Aは直接結合または式-NH-もしくは-N-E-Dの基を扱わし、ここに

D及びEは上記の意味を有し、

が配合し得る、N、OまたはSよりなる群からのヘチロ の基を表わし、ここにDは更に芳香族または複楽環式環 **料理を扱わし、そしてE及びLは阿一もしくは柏奥な** り、且つ直接結合を扱わすか、または投票原子10個ま でを有する直接状もしくは分枝斑状のアルキレンまたは 原子4個までを育する3~1員の飽和もしくは不飽和値 アルケニレンを載わし、Xは低降コトロ、ハロゲン、ツ アノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ト -D, -E-0-L-D, -E-NH-L-D, -E-CO-L-D または -E-D

改衆原子6~10個を有するアリールまたはアリールオ キシ及び各々の場合に段素原子8回までを有する直鎖状 もしくは分枝類状のアルコキシもしくはアルコキシカル 子6~10個を有するアリールまたはw、R*、R'及び ポニルまたは贷素原子8個までを有し、その際にアルキ **ルはその部分に対してカルポキシル、ヒドロキシル、数** 株原子6個までを育するアルコキシカルボニル、炭素原 Riが上記の意味を育する式~S (O)#R*もしくは~N K' K'で屋換されることができる直接伏もしくは分枝様 伏のアルキルよりなる群からの阿一もしくは相異なる職 数路で1~5層数されていてもよい、仮禁原子6~10 個を有するアリールを表わし、mは1. 2. 3または4 の数を表わし、nは0、1または2の数を扱わし、zは リフルオロメチルチオ、ヒドロキシル、カルボキシル、 1. 2. 3または4の数を扱わし、

の馬で譲扱されていてもよい回接伏もしくは分枝擬状の米

જ R*もじくはーNH-SO!-R*の胸中抱わずか、及い Yは式-CO-Gの基を扱わし、ここにGはヒドロキシ ル、政権原子8個までを育するアルコキシ、フエノキシ またはR*、R'及びR*が上記の意味を有する式ーNR* はテトラゾリルを表わし、但し、敷始基Aが基-NーE R¹、R'及びR'の少なくとも1つが基-D、-E-O -L-D, -E-NH-L-D, -E-CO-L-D# -Dを表わさねばならないか、または電散器R1、R3、

たは一E一Dの 1 つを表わさなければならないかのいず - インドールスルポンアミド、適当ならばその異性体及 れかである、の資券協働機されたシクロアルカノ [b] びそれらの塩が見い出された。

【0008】本発明による複数環境機会れたインドール スルホンアミドは1個またはそれ以上の不斉伐素原子を 有し、従りて個々の立体異性形で存在し得る。

【0009】化合物は像及び機像として挙動するか(エ

-651-

★【0010】更に部分異性体も生じ得る。本発明は個々 ₹ € ナンチオマー)、または像及び鶴倒として帯動しない (ジアステレオマー) かのいずれかの立体異性形で存在 する。本発明は対常体及びラセミ形の両方並びにジアス テレオマー組合物に関する、ジアステレオマーのような し得る [E.L.エリエル (Eliel) 、政衆化合物の立体 **ラセミ形は公知の方法で立作男性的に均一な成分に分離** 化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds)、マツ クグロー・ヒル (NcGraw Hill) 、1962#照]。

【0011】 資券項電換されたインドールスルホンアミ a) シクロアルカノ [b] インドールスルホンアミド の異性体及びその混合物の周方に関する。 ドの異性体形を下記の例により示す: [0012]

特層学4-257578

W [0014] (48) シクロアルカノ [6] シヒドローイ ンドールスルホンアミド (00131 P)

【0016】また本発明による複換環環債されたシクロ 30 アルカノ [b] -インドールスルホンアミドはその塩の [0015] 式中, R1, R1, R1, R1, A1, A. X、Y、m、n及びzは上記の意味を育する。

作団 年4-257578

(2)

状態で存在し得る。一般に、有機または無機塩基または

[0017] 本発明に関して、生理学的に許容し得る権

8 たはアンモニウム塩であり得る。殊に好道な塩は例えば ン、ジーもしくはトリエチルアミン、ジーもしくはトリ が阡ましい。 複素短重協されたシクロアルカノ [b] ー インドールスルホンアミドの生理学的に許容し得る塩は 遊離カルボキシル基を育する本発明による物質の金属虫 ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム 塩及びアンモニア 収いは 有機アミン例えばエチルアミ エタノールアミン、シンクロヘキツルアミン、シメチル アミノエタノール、アルギニン、リジン虫たはエチレン ジアミンから誘導されるアンモニウム塩である。また生 理学的に許容し得る塩は本発明による化合物と無機また は有機数との塩であり得る。好適な塩は無機酸例えば塩 散. 奥化水岩蘭、リン数もしくは晩酸とのもの、或いは 在値カルボン酸またはスルボン酸例えば酢酸、マレイン フエニルスルホン酸、トルエンスルホン酸もしくはナフ **蝦・ファール戦、リンゴ戦・コハク戦、函右戦、乳酸、** 女息香酸またはメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、

ニル、ピリダジニル、キノリル、インキノリル、キナン 【0018】 独表現は一般にヘテロ原子として2個まで の観察、政政及びノまたは窓票原子を含み、そして更に 芳香族または複素環が融合し得る5~7貫、好生しくは 5~6 員の、飽行または不飽行の現を表わす。 ペン/後 **合されることもできる、1個の酸素、硫黄及び/虫たは** 2個までの窒素原子を含む5及び6異類が好ましい。好 **ガロシが、 ガシンジル、 ガンジル、 ガリミシル、 ガシジ** リル、キノキサゾリル、シンノリル、チアゾリル、ベン **モルキリニル、パロリシニル、アベリシル、アベサジニ** ソチアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソチアゾリ ル・オキサゾリル、ペンゾキサゾリル、インキサゾリ 盗なものとして次のものを挙げる:チエニル、フリル、 ル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリル、

ダレンジスルボン酸との塩である。

トロンポキサン合成酵素の国客を生じさせ、そしてヒト 【0019】本党明による物質は驚くべきことに血小板 **凝固阻害作用を有し、加えて単編された由小板における** 及び動物の治療的層に使用し得る。

表わし、 2 が 1、 2 または 3 の数を表わし、 A が運接結合または式 – N H も し く を扱わし、nが0または1の数を Kº、Kº及びKºが同一もしくは結戦なり、見つ水漿、+

【0020】好選な一般式 (1) の化合物はR'、R'

は一NIEIDの基を表わし、ここにD及びEが上記の意味を有し、Yが式一C

〇-Gの基を表わし、ここにGがヒドロキシル、炭素原子も樹までを有するアル

ればならないか、女心は難做基化1、R1、R1、R1及び R'の少なくとも1つが第一D, 一E一O-L-D. ー E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは-E-D જ コキシ、フエノキシまたはR*が上記の意味を有する基 扱わし、個し、個質斯Aが第-N-E-Dを扱わらなけ -NHSO, R'を扱わすか、数いはYがデトラゾリルを

は損伏のアルキルまたはその一 部に対してフツ素、塩 で置換され得るフエニルを表わし、wがの、1または2 か、吹ーNR、R・の路を扱わし、ここにR、及びR・が向 子ル、カルポキシル、ヒドロキシルまたはトリフルオロ メトキシを扱わすか、式ーS(O)*R*の路を扱わし、に 株、果株、二トロ、シアノもしくはトリフルギロメチル の数を殺わすか、R'. R'. R'. R'及びR'が各々の 場合に茂素原子B個までを有する底類状もしくは分枝類 を表わすか、R'. R'. R'. R'及びR'がシクロプロ を表わずか、各々の場合に検索原子8回までを有し、随 *フツ茶、餡茶、宍根、ニトロ、シアノ、トリフルオロメ こにR゚が炭素原子6個虫でを有する直接伏もしくは分 状のアルコキシまたはア ルコキシカルポニルを表わす **一もしくは相唱なり、且つ水禁、炭素原子も固までを有** ずる直類状もしく社分核鎖状のアルキルまたはフェニル ピル、シクロベンチル、シクロヘキシルまたはフエコル **等フツ鉄、抽紙、取製、ヒドロキシル、カルボキシル、**

一もしくは相異なり、且つ直接結合を表わすか、または シアノ、フエニル、各々の場合に炭素原子6個までを有 するアルコキシもしくは アルコキシカルボニルまたは w. R". R'及びR"が上記の意味を有する式 – S (O)w R*もしくはーNR'R*の弟で国校されていてもよい信 傾伏もしくは分枝鏡状のアルキルまたはアルケニルを表 わずか、或いは式~D、-E-O-L-D、-E-NH - L - D、 - E - CO - L - Dまたは - E - Dの基を表 ソリルまたはチアゾリルを表わし、そしてE及びLが阿 各々の場合に供素原子8個までを有する直接伏もしくは 分枝組状のアルキルまたはアルケニルを丧わし、Xが随 群ニトロ、ヒドロキシル、フツ茶、塩煮、果煮、ヨウ ペンソチアソリル、イソキノリル、ペンズイミダソリ ル、ピリミシル、ピロリル、チエニル、フリル、イミダ 煮、シアノ、トリフルギロメデル、トリフルオロメトキ わし、ここにひがピリジル、キノリル、テトラゾリル、

ヒドロキシル、カルボキシル、フエニル、フエノキ シ及び各々の場合に炭素原子も個まてを有する直接状も **技嫌状のアルキルよりなる群からの同一もしくは相異な** る置換基で1~5重換されていてもよいフエニルを去わ ずか、或いは改素原子6個をでを存する仮想状もしくは しくは分枝類状のアルコキッもしくはアルコキッカルポ ニルまたは炭素原子6個までを有する直接伏もしくは分 \$

分枝嬢状のアルキルを養わし、mが1、2または3の数

らば塩基の存在下にて不活性路端中でアクリロニトリル女 n. A及びXは上記の意味を有する、の化合物を選当な [0024] 式中、R1、R1、R1、R1、R1、2、

(CH,)n-4-30,-E

8

せ、Yがテトラゾール概を表わず場合、これらのものを トリエチルアミン塩酸塩の存在下でアジ化ナトリウムと n、A及びXは上配の意味を有する、の化合物を生成さ {0026}式中, R', R', R', R', R'

9 9

[b}-インドールスルホンアミド、適当ならばその具 上記1に記載の式の複葉環里協されたシクロアルカノ の1つを養わさなければならないかのいずれかである、 性体形及びそれらの塩のものである。

のアルキルまたはフエニルを扱わすか、R1、R1、* 常、フツ条または塩素を表わすか、式−S(O)+-R*の **イフツ茶、塩茶もしくは果素で養殖され得るフェニルを** キシカルポニルを養わずか、式-NR'R'の離を抜わ 常、故森原子4個までを有する底線状もしくは分枝規状 Ri、Ri、Ri及びRiが同一もしくは相関なり、且つ木 拍を表わし、ここにR*が炭栗原子4個までを有する直 **現状もしくは分技様状のアルキルまたはその一部に対し** Ri. Ri及びRiが各々の場合に政業原子4個までを有 する直倒伏も しくは分枝類状のアルコキシまたはアルコ し、ここにR,及びR・が同一もしくは相関なり、且つ木 数むし、そしてwが2の数を扱わすか、R1、R1、 [0021] 珠に好道な一般式 (1) の化合物はR'、

#R1、R1及びR1が国際フツ群、独構、映像、ヒドロ牛 シル、シアノまたはフェニルで開始されていてもよい贷 常原子も歴史でを有する直接伏もしくは分技協伏のアル E-CO-L-D変たは-E-Dの語を扱わし、ここに リルを表わし、そしてE及びしが同一もしくは相異な り、且つ直接結合を表わすか、または改素原子も個まで Xが詰砕フツ雲、塩素、果果、シアノ、トリフルオロメ ひがピリシル、ピリミシル、イミダゾリルまたはチアゾ チル及びトリフルオロメトキシまたは各々の場合に改業 原子4個までを有する直旋伏もしくは分枝単伏のアルキ ル、アルコキシもしくはアルコキシカルポニルよりなる 群からの回しもしくは枯渇なる際政略が1~3便後かれ ていてもよいフエニルを表わし、mが1または2の数を 表わし、nが0または1の数を致わし、zが1または2 を育する直接代もしくは分枝類状のアルキルを表わし、 キルを扱わすか、或いは式-D、-E-O-L-D、

、Aが直接結合またはD及びEが上記の意味を有する式-NHもしくは-N-E

の数を扱わし

炭素原子4個までを有するアルコキシまたはR・が上記 ※がケトラゾリルを挟わし、回し、貴債基Aが答─ -Dの甚を表わし、Yが式-CO-Gの甚を表わし、ここにGがヒドロキシル、 の意味を有する第一NHSO,R"を扱わすか、皮いはY※

N-E-Dを表わさなければならないか、または震動基別1、R*、R*、R*及び

m \$\$20

* [0022] 一般式 (1) の化合物は [A] R'の少なくとも1つが第-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-D、-E 数を表わず場合、一般式 (V I I I) Ê [0023] (£9) 1-605-1-u(180) es # CO-L-Dまたは-E-Dの1つを扱わさなければ ならないかのいずれかである、上記1に記載の複素摂置 ミド、適当ならばその異性体形及びそれらの塩のもので 負されたシクロアルカノ [b] ーインドールスルホンア

なと反応させて一般式 (1X) [0025] [(610] 合、シアノ基を常苗により加水分解し、エステル(Yー Ci~Ci~アルコキシカルボニル、フエノキシカルボー

反応させるか、または難(Y≒COOH)の製造の場

ル)の場合、数を常法により触媒の存在下にて過当ならば不活性路媒中で適当なアルコールと反応させ、アミド 及びアシルスルホンアミド(Ye-CONR'R'、-C 8

100

O-NHSO:-K*)の製造の場合、エステルまたは観 のいずれかも過常の荷性化後に適当ならば触媒の存在下 で-修式 (Xa) 及び (Xb)

(0027)

(元) 17

NB, SO, -K" (X b) DR'R' (X B)

式中、R1、R7及びR1は上記の遺跡を有する、のアミ ンまたはスルホンアミドと反応させるか、【B】 X (XI)

¥

[0028]

(412)

ŝ

ルポニルまたはシアノを表わず、の化合物を不活性的媒 [0029] 式中. R'. R'. R'&びmは上記の **飲味を育し、そしてY'は(C·~C·)−アルコキシカ** 中で、過当ならば健康の存在下にて一般式 (X11) [0000]

Ê

[0033] 式中、R''、R''、R''、R'' 及びR * 、は上記の章味を育するが、式ーD、一E-O-L-D. -E-NH-L-D. -E-CO-L-D#たは-EDの基は扱わさず、Aは基-NH-を扱わし、そして m、Y、X及びzは上記の意味を有する、の化合物中に D、-E-CO-L-Dまたは-B-Dの基を常在によ 活性治療中で過ぎなアルコールと反応させ、アミド及び 導入し、式-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-そして適当ならばカルボニル場を常弦によりメチレン場 に遥元し、聲(Y=COOH)の整造の場合、エステル を未近により包木分類し、エステル(Y=CiーCiーア ルコキシカルボニル、フエノキシカルボニル)の気袖の 場合、観を常氏により勉強の存在下にて、適当ならば不 り、別えば阅读または観電子芳香故観戯により導入し、 アシルスルホンアミド (Y=-CONR'R'、-CO-

* [0031] 式中. z. n. A. R¹及びXは上記の表 味を有する、のシクロアルカンスルホンアミドと反応さ せ、酸(Y-COOH)の製造の場合、エステルまたは ル)の製造の場合、敷を常法により適当ならば触媒の存 ~C: -アルコキシカルボニル、フエノキシカルボニ 在下にて、選当ならば不活性格様中で譲当なアルコール と反応させるか、またはエステルを常法によりエステル 伝移させ、アミド及びアシルスルホンアミド(Y=-C エステルを直接反応させるか、または離を通常の各性化 後に選当ならば他族の存在下で一般式(X a)及び(X をトリエチルアミン塩酸塩の存在下でアジ化ナトリウム b)のアミンまたはスルホンアミドと反応させ、Yがテ と反応させるか、或いは[C] 式-D、-E-O-L -D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは シアノ基を常法により加水分解し、エステル(YmCi トラゾール環を表わす場合、シアノ化合物 (Y.m.C.N.) ONR'R', -CO-NHSO:-R*) の超階の組む 砂板電機により一般式 (I a) 2

[0032]

8

(***** ::

NHSO;-Ke)の場合、エステルを国接反応させる か、または酸を過ぎの括佐化後に適当ならば触媒の存在 トで一般式 (X a) 及び (X b) のアミンまたはスルホ ンアミドと反応させるかのいずれかであり、次に抽象理 **言様されたシクロアルカノ〔b] ージヒドロインドール** スルホンアミドの場合、工程 [A]、 [B] または [C] により製造される複素限層機されたインドールス ルホンアミドを不活性溶媒中で避元剤の存在下にて避元 **得る。本発明による方法は例として次の反応式により説** し、選当ならば異在体を分離し、そした塩の製造の種 合、適当な権害または難と反応させる方法により製造し 配り締め: \$

[0034] (K15)

(0035)

-659-

-655

رة 3 ك

CB, J. COTT. [0036] 本独明による工程[7]及び[8]に3寸

例えばクロロホルムまたは塩化メチレン、アルコール例 プロパノール、エーテル例えばジエチルエーテル、テト チルナルムフェド、ヘキサメチルリン職トリアミド、時 る路域は水及び反応条件下で変化しない有機路域であ る。これらのものには好ましくは複数化された数化水素 えばメタノール、エタノール、プロパノールまたはイソ **ラヒドロフラン、ジオキサン、グリコールモノメチルエ ーテルまたはグリコールジメチルエーテル、仮化木敷図** くキサンまたは1年1日留分、ジメチルスルナキシド、ジメ **人はんいかい、トルエン、キツアン、ツクロくキサン、** 数エチル、アセトニトリルまたはピリジンが合まれる。

る塩器は通常の塩器住化合物であり得る。これらのもの には好ましくはアルカリ金属及びアルカリ土金属水酸化 [0037] 本発明による工程 [A] 及び [B] に対す また上記の路線の混合物も使用し得る。

ミド、吹いは有機アミンまたはアンモニウム塩何えば水酸化ペンジルトリメデルアンモニウム、水酸化テトラブ 物例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ リウムまたは水酸化パリウム、アルカリ金属水漿化物質 えば水素化ナトリウム、アルカリ金属またはアルカリ土 金属段階集例えば段融ナトリウム、段階カリウムまたは アルカリ金属アルコラート例えばナトリウムメチラート もしくはエチラート、カリウムメチラートもしくはエチ ラートまたはカリウム Lーブチラートまたはアミド例え チルアンモニウム、ピリジン、トリエチルアミンまたは **ばナトリウムアミドもしくはりヂウムジインプロピルア Nーメデラアスラシンだわませる。** \$

[0038] 本発明による工程 [A] 及び [B] は一般 に0~150七、好ましくは0~100七の過度範囲で [0039] 一般に、工程[A]及び[B]は常圧で行

33

5. しかしながらまた、対圧変たは異圧下で行うことも

できる(例えば0.5~6パール)。

い、その豚に最初に生じる塩を煮で処理することにより 【0040】エステルの加水分解は常法により、不活性 路域中でエステルを通常の塩蓄で処理することにより行

【0041】加水分解に適する塩高は過水の無機塩基で ある。これらのものには好ましくはアルカリ金属水腫化 **的またはアルカリ土金馬水酸化物例えば水酸化ナトリウ** ム、水酸化カリウムもしくは水酸化パリウム、またはア **トカリ金属校覧塩何えば校設ナトリウムもしくは校設力** 街路のカルボン銀行を行かられるだらかる。 Jウムが含まれる。

ノール、プロパノールまたはイソプロパノールが殊に好 【0042】 加水分解に置する砂袋は水火たは加水分解 くはアルコール例えばメタノール、エタノール、プロバ ノール、インプロパノールもしくはブタノール、または に溢集である有意格様である。 にれらのものには好まし エーテル倒えばテトラヒドロンタンもしくはジオキサ ン、良いはジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホ キシドが合まれる。アルコール例えばメタノール、エタ ましい。 また挙げられた路様の組合物を用いることがで

[0043] 加水分解は一般に0~140℃、好ましく は20~100℃の過度範囲で行う。

【0044】 哲大分解は一般に常用で作う。 つかしなが らまた、滅圧または昇圧下で行うこともできる(例えば 0.5~511-11)

ル1モルに対して1~5モル、好食しくは1~2モルの 【0045】加水分解を行う場合、塩茗は一般にエステ **載で用いる。反応体の等モル最を殊に好道に用いる。**

通常の無機能で処理することにより得られる。これらの ものには威闘例えば協働、果化水楽器、昭剛またはリン 彼非数の場合、これらの複茶数と新貨費との地はカルボ [0046] 反応を行う場合、本発明による化合物の力 **ラおキツアートな秘1 日倒れむこれ 単語 りむら中紀 4**れ して生成される。本知明による腹はカルボキツレートを 響が合まれる。この場合にカルボン糖の製造において力 **トポキッレートの単層なしに第2工程における加水分解** からの塩番性反応温合物を配性にすることが有利である ことが分した。次に軽なれ役により半着し移る。 放場体 キシレートの協議を上記の職で処理することによりても

むさせることによりエステル化する。好ましくは、この 【0047】 職は常治により、散を勧炼の存在下にて確 当ならば上記の啓徴の1つの中で適当なアルコールと反 アルコールを容成としても用いる。 あることができる。

[0049] 一般に、反応体1セルに対して、0.01 【0048】使用し得る後端は無機関別えば硫酸虫たは ~1、好ましくは0.05~0.5モルの教媒を用いる。 **東伽蘭道化物の犬ば塩化チオニルから。**

9 9

特開平4-257578

【0050】アミド化は上記の存集の1つ、好ましくは アルコール例えばエタノールまたはメタノール中で0~ 50℃、好ましくは10~30℃の超度範囲及び常圧で

数し許る概ハロゲン化物活性収器(1. Y=CO-ハロ 【0051】エステル化及びアミド化は共に避当ならば 対応する酸から塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リ ン、三典化リンまたは塩化オキサリルとの反応により間 ゲン)かかつト資作り奪や。

ミニウム例えばAICli, ZnCliまたはAg-塩で 【0052】適当なルイス整はBF1、ハロゲン化アル ある。BF:及びAIC1:が好ましい。 2

[0053] 一般式 (VIII) の化合物は新規であ D. モレエー数式 (X 1 1 1) [0054]

(R17

8

[0055] 式中, R', R'及びR'は上記の意味 を有する。の言葉されたアニリンを2段階反応におい て、最初は間の存在下で亜硝酸ナトリウム、続いて重硫 職水ポナトリウムを用いて対応する一般式(XIV)

[0056] [4218]

8

(XX)

[0057] 式中、R'、R'、R'及びR'は上記の意味 を有する、のヒドラジンに転化し、次に上記の不括性格 媒の存在下、適当ならば触媒の存在下で一般式(X 3 [0058] (F1 9)

- (CII,) n-4-50,-X

ş

[0059] 式中, R', z, n, A及びZは上記の意 味を育する、のシクロアルカノンスルホンアミドと反応

[0060]また一般式 (IX)の化合物は新規であ の、そして上記のように製造し待る。式(X I V)のフ エニルヒドラジンとの反応は工程〔B〕に記載される条 させる方在により製造し即る。

8

件下で適行する。

ß

-657-

Ξ

[0061] ヒドラジンの望取(挺1収) に当する報は 思機歴またはその塩例えば塩酸または硫酸である。

はそれ自体公知であるか、または文献から公知の選元法 により、例えばPd/C上での水滑を用いてそれぞれの 9. 52 1 19: J. Med. Chen. 19. 1079 (197 【0062】 一般式(XIII)の関数されたアニリン コトロ化台をも介して製造し待る [ヨーロツハ特群群6 6) ; J. Reterocycl. Chem. 21. 1849 (198

[0063] - 般式 (XIV) のヒドラジンはある場合 に公知であり、そして上記の方法により製造し得る。

2

[0064] 一般式 (XII) のシクロアルカノンスル ホンアミドはある場合に公知であるか(R*=H)、武 631,824号に記載される方法と同様に製造し得 たは筋塊であり、そしてこの場合に常括により迫加の量 **資惠(R・+H)を導入してドイツ回称許出重公開第3。**

631.824号に記載される方法と同様に得ることが 【0065】本発明によるエナンチオマー的に純粋な化 **合砂は作符により、倒えばドイツ回称帯田豊公室部3。**

【0066】一般式 (XI)の化合的はある場合に公知 5 (例えばドイツ国特許出版公開第2、312,256号 であるか、または文献から公知の方法と同様に観造し得

【0067】 一般式 (Xa) のアミンはある場合に公知 である〔ホーベンーウエイル(Bouben-Rey I)、「有儀 化学の方法 (Methodender organischen chemie) . 第X 1/1及びX1/2巻参照].

[0068] 一般式 (Xb) のスルホンアミドはある場 **合に公知である【バイルスタイン(Bellsteid)、1** 1.26野頭]。

R

和における話性化合物として使用し得る。 この物質は血 でして単語された食を仮において下ロンボギナン合 成酵素を阻害する。これらのものは血栓塞栓症及び酸血 症、末梢循環数疾患、レステノーシス (restenoses) の nminal) 白質形氏液 (PTA)、硫皮トランスルミナル [0069] 延来収回機されたシクロアルカノ [6] — インドールスルホンアミド並びにその塩及び異性体は葉 小板袋回阻害及びトロンボキ サンA 1 一倍抗作用を有 在例えば心筋梗塞、搏動、一過性及び虚血性発作、數心 予防例えば血栓症治療、経皮トランスルミナル(transi 的状有害形成形(PTCA)、パイーパス領、対びに動 **駅硬化、鴫曳及びアレルギーの治療に使用し得る。**

【0070】 両性の健康な試験者からの血液を血小板薬 因品等作用の過程に用いた。 抗薬因剤として、3.8% **セ小扱に信んだクエン製物自装(P.R.P)1 を踏心分離** によりこの血液から導た「血液凝固分析の臨床方法(Ju ergens Beller. Klinische Methoden der Bloigerlanu クエン酸ナトリウム水溶斑1悶を血液9部に促合した。

中国学4-257578

ngs analyse):チーメ・ベルラグ(ThlemeVerlag)、 シュシシガルト、1959].

[0071] これらの傾射に対し、PRP 0.8ml及 (Born)、C.V.R., J. Physiol. (ロンドン)、16 2、67、1962) 数集計中にて37℃で固定した 化モ8分間にわたつて配録し、そして結果を6分後に刺 び陌性化合物路域 0.1m|を水路中にて37℃で予載 弘楽した。次に自小仮職集中図論院站に より [ポーン [テラピユーテッシエ・ペリヒテ (Therapeulische Ber |chie| 47.80~86,1975]. この終了時 に、危景財政和であるコラーゲンの、1m1を予億培養 した試料に加えた。PRP・の試料中の光学的過度の変 妃した。これを行うために、%配管を対照と比較して計 [0072] 最小効果過度の範囲を関値過度として示

[0073]

TAI MENT (MR/m1) 0.03 - 0.1 0,03 - 0,1 0.3 - 1 NAME OF

8

符件されたとく負小板中のトロンボキサン合民事業の観

1. 低小税配道策の复数

中1%、9+1) 中に取り入れ、そして1000にpm んだ虫類! セデカンテーションで分離した。 残つた点小 |でPH7.4に登録) 5円|中に発達させ、2500 r b mで 5 0 分間進心分離し、そして再配道機関後1m (150g)で20分回遠心分離した。由小板に富んだ 作2500rpmで20分回路心分離した。日小街に向 安を再動車技術数(0.15MTRIS/0.9%NaC 1/17374EDTA, 8:91:1:1N HC |中に撤貨させた。自小板の数を3×10*/4|に関 血漿 (PRP)*を除去し、そして各々の場合に10ml 智服な供給値からの白版やBDTA (0.9%NaC)

[0074] 2. トロンボキサン合成聯票の測定

粒小板船道板 1 m l 及び10% DM SO中の試験重視的 40MBA/ミリモルの特異活性を有するアメルシヤム ・ブフラー (Amersham Buchler) Gabil and Co. KG製 1) 年加え、そして組合物を37℃で更に10分面培養 0.01日1年37℃で2分間培養した。このものに1 張斯をMeOH/CHC (1:1) 20μ1中に数 した。反応後、成合物を0.5Nクエン種約0.02ml を用いて微性にし、そして重ちに各時的限エチル1m1 で3回街出した。上途を10m1入りガラス個中に装飾 り入れ、そしてTLCガラス板 (シリカゲル60、F2 の! Hープラキドン数0.1ml(6.6×10・1モル/ し、そして砂磨エチルをN.下にて25℃で摩虫した。

64、20×20cm、メルク)に独布した。分離布C HC1,/MeOH/米野鶴/H,O(80:8:1: 0.8)の路橋頂瓜合物中で行った。故默招性の分布を Rayiesi 製 Ramona-La TLCスキヤナー中で検出し、 そして組分プログラムを用いて定量的に評価した。

【0075】女臣と兄をした50%のトロンボキサン会 成の配寄を生じさせる試験物質の過度を創だした。 [0076]

1 Cu = 1/1 1XIG* TXIG. 2×19 CHMNO

にト丸小板機上のトロンポキサン受容体給合成物

標準的方法により前夜採取した卓積を観2800 rp れる方法 (パーダー、A.1.、ジヤミエソン、G.A.: ヒト血小板からの血質器の単層及び特性(isolation an m. 10℃で10分間違心分離した。この過程中に生じ た枚属にインドメタシン10 mMを由小板に充しい血媒 及び你自は何の着として加えた。点小板膜をパーダー及 ぴジヤミエソン (Barder and Jamles on) により記載さ blood platelets) . J. Blol, Chen. 245, 6367 ここに最も重要な工程として、丸小板をグリセリンに包 d characterization of plasma a embranes from human **~6365、1970参照) により牧師から製造した。** 持させ、そして侵逃ショックを与えた。

-NaCi-グルコース経路液(50mMトリス、10 0mM NaCi、5mMグルコース、pH7.4)中に 再態導させ、ドライアイス中で参送に豪雄し、そしてー 【0077】この方弦で得られた疣骨された気をトリス 70℃で貯蔵した。

案收其數 (displacement study) (0078] b)

女位大戦のために、戦闘白戦100μβ及び3Hー(3 神养出国公园第3,631,824号参照;放射活性疾動 SO中に俗称した様大した藤頂の本児別による後位した R) -3- (4-フルオロフエニルスルホンアミド) -9- (2-カルポキシエチル) - 1,2,3,4-テトラ アドロケルパゾールむ5nM(気道に対してはドイツ図 は文獻から公知の方法により行う) を全容置1m1のト リスーNaCI-グルコース疑惑就中で培養した。DM 永振線化合物をこの配合物に加えた(最終過度、0.5 KDMSO、 生生物質に対して)。

(logit-log) プロシトにより違定した。 鉛部反散Kiを |Cso及び解釋定数Ks (スカチャード (Scatchard) 分 【0079】特異的結合の50%を変位させるに必要と される物質遺成してい をHILLによるロジットーログ だにより鑑定」から観覚した。

(2)

以上の式(1)の佰位代合物からなる製菓学的重製物、 及びこれら复数他の数法が机争のむ。 【0081】式(1)の俗性化合物はこれらの周数物に おいた会存の配合包の0.1~89.6両側と、2410~ は0.5~95重義%の重度で存在すべきである。

【0082】式(1)の陌性化合物に加えてまた、製薬 【0083】上記の製菓学的問覧物は公知の方法により 学的問題物は他の製菓学的活性化合物を合有し得る。

作符で、例えば基形をまたは異形を発用いて製造し等 時間年に適当ならば数回の個々の数与形態において約 0.03~粒30mg/kg、好虫しくは杓5mg/k 8件重までの全量の式 (1)の活性化合物 (複数)を投 【0084】一般に、所図の結果を遊成するために24

【0086】個々の投与は好ましくは0.01~約1 0、安に庁女しくは0.1~1.0mg/kg弁種の側の 与することが有利であることが分つた。 杨性化合物(複数) 安白む。

験者の佐賀及び体盤、薬剤に対する個々の単動、角気の 【0086】しかしながら、醤泡ならば祭に治療する狼 性質及び重大さ、回顧及び役争の方法並びに投与を行う 時点または回隔に依存して上記の量から洗取することが 有利であり存る。

[0087] 出現化合物 [0088]

[実施例] 英施例]

音行3 - パリシルアロアギバル効果後

[0089] [42 o]

8

딥

カー (Walker) 及びM.ペンソン (Benson)、J. Au. Ch em. Soc. 102, 5530 (1980) #開] 10.1 8 (66.8ミリモル) セジクロロメタンp.a.30m **| に節節し、そして塩化デオニル10.83g(91ミ** リモル)を徐々に加えた。現合物を通貨下で24時間等 磨し、予怠し、そして生じた代表を吸引確認した。 昭体 も帝シクロロメタン及びエーテルで洗浄し、そして強留 【0090】3-アシンドゲロアギン観 [F.A.ひギー 8

[0091] 収集:12.138 (58.9ミリモル) 疫薬を承減的中で禁水した。 **配点:159~161℃**

3 - [ヒドロキシー (3ーニトロフエニル) -メチル] - アリツン 来施例 1.1

8

ŝ

一般式 (1) の化合物を含むか、または1つまたはそれ

[0080] また本紀明は不倍性、非毒性の穀薬学的に 着した補助剤及び関形剤に加えて1つまたはそれ以上の

特別平4-257578

イズ (Hayes) 、G.シヨーンズ (Jones) 及びC. J.ク リフ (Ciiff) , f. Chem. Soc., Perkin Trans. I. 上 981、1132] 七回棋に、熊木エーテル90ml中 を-10℃でエーテル中のn-ブチルリチウムの2.5 【0093】文献 (R.N.カーデ (Carde)、P.C.へ モル格液64m1と反応させ、機いて組合物を掛加が光 **てした後に5分位配件し、次に無木デトシヒドロフシン** 200m1中の3-ニトロベンズアルギヒド29.0g 続いて反応砲合物を-70℃で2時間及び盆過で2時間 操件し、次に水及び40%前離水索ナトリウムと一緒に 次に有機相を破離ナトリウムを用いて乾燥し、そしてロ 一タリーエパポレータ中で最適した。 カラムクロマトグ 符膺後:最初にトルエン/酢酸 エチル=1: 1、後に 1:4) により生成物21.3g (92.5ミリモル) が の3ープロモビリジン30.0g (189.8ミリモル) ラフィー (シリカゲル60、メルク、40~63 mm、 (192.0ミリモル) の路筏を満下しながら加えた。 0 でで撹拌した。水相をエーテルを用いて数回抽出し、

[0094] TLC (トルエン:貯蔵エチル=1:4)

R f = 0.22

3- (3-アミノベンジル) ーピリジン [0095] [(622]

m | 及び譲塩酸18m | 中でパラシウム(動物性改楽上 10%) 1.48上にてHiで水板した。18時回後、数 【0096】英族列IIからの化合物14.85g (6 4.5ミリモル)を存圧下にて協議でエタノール500

傑を確別し、移版を25%アンモニア水溶液を用いてp ル:エーテル=4:1と十分に抗拌し、貧別し、そして H10に回覧し、そした得られた混合物をロータリーエ パポレータ中で乾団するまで濃縮した。固体をエタノー 協演や練売の仕た

[0097] 収量: 10.21g (55.4ミリモル) TLC (ジクロロメタン: メタノール=10:1) Rf=0.61

英施例 [V

3-(4-ヒドサジノベンジル) – ピリジン

[0098]

(ヨーロツハ仲計第69,521号) 6.8m (36.9 三りモル)を単複類の、2m1及び水12m1に溶解 し、砂族を5 なにか却し、そして水1 7 m l 中の原理機 ナトリウム2.55g (36.9g) の路徴と反応させ た。続いて反応混合物を0~6℃で30分回提件し、次 下しながら加えた。次に混合物を通道下で4時回答量さ tt、その際に6、5のpH値を常に保存させた。混合物 を存在し、そして水製化ナトリウム路後120m1中に 【0099】3~(4~アミノベンジル) ーアリジン に玄雄で水酸化ナトリウムを用いて6. 5のpH鮭に買 数された40%製液電水鉄ナトリウム砂液 120gに当 住ぎ:次にDH値を12に鎮難した。 ジクロロメタンを 用いる抽出及び硫酸を用いる乾燥後、組合物をロータリ ーエパポレータ中で道路し、そした生成地4.668

(0100) TLC: (FLXX:74FV=2:1) (23.4ミリモル)が得られた。

B

数1に示す化合物が実施的1Vと阿條に停られた: R f = 0.50

[0101]

ĸ G 46 b) 35 Ħ ĸ 1

(トルエン:アセトン=2:1)

b) (yyouxyy: xy/-x=10:1) c) (影響エチル:トルエン=4:1)

[0102] <u>実施例X</u>

9- (2-シアノーエチル) -6-ヒドロキシー3-(4-フルオロフエニルスルホンアミド) -1.2.3. 4ーテトラヒドロカルパゾール

(0103)

[(2 4]

パポレータ中での路線の開発後、このものをカラムクロ 1.2.3.4-Fh9Eknhh//-h17.188 タン中の三条化ホウ薬の1M路後9 2、5m1と反応さ せた。現合物を一18℃で30分同技枠し、30分同に 10もの令水1.51や用い下台水分解し、やした2N 国産を用いて D H 1 に国際した。 水柏や砂磨エチルや用 いて数回抽出し、そして発酵ナトリウムを用いて有価格 を乾燥することにより観製生成物が生じ、ロータリーエ マトグラフィー (シリカゲル60、メルク、40~63 um、トルエン:野鶴エチル=3:2)により信頼し [0104] 9- (2-シアノ-エチル) -3- (4-フルオロフエニルスルホンアミド) ー 6 ーメトキシー a.200mlに務奪し、そした-18℃でジクロロメ (40.2ミリモル) を登集下にてジクロロメタンロ. わたつて宮道に戻し、続いて1時間撹拌した。この後、

【0105】 T.C.C. (トルエン: 軽数エチル=3:2) R (=0.39

美格的X I

9- (2-メトキシカルポニルエチル) -1.2.3.4 (3R) - (4-フルオロフエニルスルホンアミド) -ーテトラヒドロカルパゾール [0106]

[{£25}

3、4ーチトシにドロカルパソール(ドイツ四本幹出職 公開第3.631,824号李顥) 10.08 (24ミリ モル)を無大メダノール100m1中の遺硫酸5m1と 共に種項下で2時間移居させた。必却後、過合物を配わ **表盤水素ナトリウム路流を用いて中和し、アルコール内** お勧をロータリーエパポレータ中で衝突させ、斑合物を **水水用いた元の物質に質問し、そしたジケロロメタンを** 用いて数回袖出した。女伽和を破壊ナトリウムを用いて 【0107】 (3R) - (4-フルオロフエニルスルホ **乾燥し、蒸気させ、そした強信器食を高減的中で禁止し** ソアミド) - 9 - (2 - カルボキシーエチル) - 1, 2, \$

TLC: R f = 0.52 (トルエン:エタノール=6: 【0108】収量:10.07g (22.7ミリモル)

回復り七3位6-ヒドロキツ部単体を対応するカルボン TLC:RI=0.59(トルエン:雰襲スチル=1: 例からななして作ることがたさた:

199

8

3- (4-フルオロフエニルスルホンアミド) -6-メ トキシー1,2,3,4ーデトラヒドロカルパゾール

実施例X1

[0109] (f2 2 6)

[0110] 疫閥の化合物を後に示す実施例XV1の方 ※ と回答に製造した。

【0111】R(=0.32(トルエン:野観式チルm

表施例×111 4:1)

9- (2-シアノエチル) -3- (4-フルオロフエニ ルスルガンアミド) -6-メトキシ-1,2,3,4-デ

トラヒドロカルバゾール [0112]

[(227]

[0113] 数国の化合物を後に示す実施例XXIVの が在と回接に包造した。

【0114】Rf=0.22 (トルエン:酢酸エチル= 3- (4-フルギロフエニルスルホンアミド) -6-ヒ 表歷例X I V 1:1

ドロキシー8- (2-カルボキシエチル) -1.2.3.

4ーテトラヒドロカルバゾール [0115]

【0111】Rf=0.59 (トルエン:明陽エチルー と回復に放送した。

[0116] 表題の化含物を後に示す実施例11の方法

3- (4-クロロフエニルスルホンアミド) -6-フル 実格例ズV

特配平4-257578

特別平4-257578

オロー9ー [2- (5-テトラゾリル) -エチル] 1.2,3,4ーテトラヒドロカルパゾール 3

[0118]

【0119】表題の化合物を後に示す実施例XXIVの

方法と同様に製造した。

【0120】Rf=0.60 (ジクロロメタン:野酸工

F/6=10:1) 東海例XV I

3 - (4 - フルオロフエニルスルホンアミド) - 6 -(3-ピリシルメチル) -1.2.3.4-テトラヒドロ カルパゾール塩酸塩

[0121]

[(230]

8

ロヘキサノン(ドイツ回谷幹出版公配第3,631,82 4号参問) 6.25g (23.4ミリモル) と共に退廃下 ータ中で醤油し、そして残済をエーテル/石油エーテル (30~50℃)と共に十分撹拌した。吸引醤湯及び高 4ミリモル)をエタノール96m1及び講成職5m1中 で4- (4-フルオロフエニルスルホンアミド) -シク で8時間後輩させた。次に成合物を予却し、仮職水業ナ トリウム啓逐を用いて中和し、そして酢酸エチルを用い て数回抽出した。有機相を疏離ナトリウムを用いて乾燥 し、ロータリーエバボレータ中で避難し、そした股份的 紙を高馬空中で除去した。 カラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、メルク40~634円、耐騰工子 1)後、汚染された生成物7.5gが得られ、このもの をジクロロメタンに路解し、そして塩化水素ガスを用い 英空中での乾燥後、生成物6、87g(14.6ミリモ [0122] 実施MIVからの化合物4.66g (23. ル:トルエン=最初1:2、次に1:1、最後に2; **てその塩酸塩に豚加した。配合物をロータリーエパポレ** ル)が毎られた。

【0123】TLC (貯蔵エテル:トルエン=4:1) R f = 0.55

表2に示す化合的は実施例XVIと同様に製造すること いたもりな

[0124]

1663

0. ZZ .0 0. SS ^{E)} 0, 49 ^{c.)} 0. **42** c) 0, 24 €) 0. 33 ¢) 0.41.0) 8 2 9 (18) XXX XX

Elecat statures:

*) 歌麗エチル:トルエン*1:1

り 酢煮エチル:トルエン=4:1

c) 野鹿エチル:トルエンm2:1

【0125】実施的XX1V

ı 9- (2-シアノエチル) -3- (4-フルオロフエニ ルスルホンアミド) -6- (3-ピリジルメチル) 1.2.3.4ーチトラヒドローカルバゾール [0126] [(E3 1]

m1に俗称し、水素化ナトリウム(20%パラフィン街 【0127】 実施例XVIからの化合物4.95g (1 0.5ミリモル) 売ジメチルホルムアミドロ.8.100 で安定化) 0.693g (23.1ミリモル) を用いて配 プロトン化し、次に宣誓でアクリロニトリル1.5ml

躬させた。 粗製生成物をカラムクロマトグラフイーによ (22.83リモル) と反応させた。反応は2時間後に 不完全であり、従つて水素化ナトリウム 0.0718 0.6ミリモル)を加え:反応は1時間後に進行し、完 引導過することにより除去することができた。有機相を 木で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして蒸 ひ食因した(シリカゲル60、メルク、40~60g (2.4ミリモル) 及びアクリロニトリル0.7ml (1 7した。水を加え、そして混合物を酢酸エチルを用いて 甘田し:不敬成分はケイソウ土/シリカゲルを通して敬 Ŋ

表3に示す化合物を実施的XXIVと同様に製造した: 【0 1 2 8】 T.L.C (野樹エチル:トルエン=4:1) m、野寮スゲル:トルエンコ4:1)。 R f = 0.46 \$

(来3)

[0129]

33

特朗平4-257578

Jo.	ā	.	3.0	
XXV	Ħ	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	•	0.36 *)
XXW	Ħ	Q F	-	0.48 4)
XXW	24	s eed		0. 27
XXVII	Þ		-	0.40 *)
ххи	_		6 0	0.34 b)
xxx	Q	-	15	0.48*)
XXX	_	-	Q	0.24 1)

**) 野黴エチル:トルエン=4:1

b) 砂酸スチル:トルエン=2:1

ム4.62g (33.6ミリモル) と反応させた。混合物

[0130] 製造実施例 (一般式1の化合物)

3- (4-クロロフエニルスルホンアミド) -6-フル オロー9 - [2 - (5 - デトラゾリル) - エチル] -1.2.3,4-テトラヒドロカルパ/ール

[0131] (ft 3 2)

\$

【0132】実施例XVからの化合物2.9g (6.7ミ リモル)を通讯下で17時間保護ガス下にて無水ジメチ ルホルムアミド30円1中のアジ化ナトリウム2.18 8 (33.6ミリモル)及び塩化トリエチルアンモニウ

て有価相を破骸で牧回洗浄した。破骸ナトリウムを用い を1M硫酸及び酢酸エチルで粉釈し、相を分離し、そし て乾燥した後、格構を蒸光させ、そして吸道をクロマト グラフィー (シリカゲル60、メルク、40~63μ E. ジクロロメタン:メタノール=10:1)により禁 赛施例2 B

R f = 0.13 (ジクロロメタン:メタノール=10 [0133] 収量: 2.1 g (4.4ミリモル)

3- (4-フルオロフエニルスルホンア ミド) -9-(2-メトキシカルボニルエチル) -6- (2-ビリジ ル-メトキシ) -1,2,3,4-テトラヒドロカルバソ

[0134]

((633)

£ £ 60℃で1時間模件した。水を降られた反応組合物に加 03mg (10.08ミリモル) と反応させた。水漿の 0.55g (3.34ミリモル)を加え、そして組合物を ルホルムアミドロ. a. 30mlに発解し、そして路液を 水催化ナトリウム(80%、パラフイン油で安泊化)3 名虫が先了した後、2~クロロメチルとリジン強要権 右側拍出被を味噌ナトリウムを用いて乾燥し、そして煮 発させた。生成的を分離するために、残骸をシリカゲル 60上でクロマトグラフにかけた (メルク、40~63 ド)-6-ヒドロキツ-9-(2-メヤキンセンゼリア - エチル) - 1,2,3,4ーテトラヒドロカルバゾール 1.5g (3.3 4ミリモル) を放棄下にて窓温でジメチ え、そして混合物を酢酸エチルを用いて数回抽出した。 収量:Rf=0.41(トルエン:砂酸エチル−1:1) 【0135】3-(4-フルオロフエニルスルポンアミ um、トルエン:酢酸エチル=4:1~2:1)

の表題の生成物120mg (0.22ミリモル)

ーテトラヒドロカルパゾール9 7 mg (0.18ミリモ ◆Rf━0.35 (トルエン:野酸エチル=1:1)の6 したドロキツー9~(3~メトキッカルボールーエチ ル) -3- (N- (2-ピリジルメチル) -N- (4-フルオロフエニル) - スルホンアミド] - 1.2.3.4 3,

3

钩厨平4-257578

1,2,3,4ーチトラヒドロカルバゾール189mg R f = 0.20(トルエン:貯蔵エチル=1:1)の9-(2-メトキシガジ共1パードチル) ー6ー (2ーピリジルーメトキシ) ー3ー (N- (2-ピリジルメチル) **-N-(4-フルギロフエニル) スルホンアミド]-**

[0136] 扱4に示す化合物を実施例2の方法と同様 (0.30ミリモル)。 に関語した:

[0137] [#4]

16 P	no	0. 13	82	Q 16
	1	Ç		Op.
,8		=	Q B	10
N N	-	-	•	•

*! トルエン:野製エケル=1:1

(3R) - (4-フルオロフエニルスルホンアミド) [0138] 実施例7及び実施例8

9 - (2 - メトキシカルポニルーエチル) - 6 - [2 -(3ーピリシル) エチルーカルポニル] - 1,2,3,4 -テトラヒドロカルパゾール (7) 及び (3R) - (4

- フルオロフエニルスルホンアミド) - 9 - (2 - メト

キシカルボニルーエチル) -8- [2- (3-ピリジ ル) エチルーカルポニル] -1.2.3.4-テトラヒド ロカルバゾール(8)。 \$

[0139] (ft 3 4)

-665-

存属平4-257578

ĸ

8 8 (10.8ミリモル) 及び塩化アルミニウム (無水 [0140] 実施例X1からの化合物3.10g (7.2 ミリモル) モ1,2-ジクロロエタンp.a.60mlに 俗祭し、塩化3-ピリジルプロピオニル塩製塩2.23 **物) 1.92g (14.2ミリモル) を加え、そして配合 かを選成下で2日回済器させた。予却した反応組合物を 危和政體水業ナトリウム水路張100m1中に注ぎ、モ** ロマトグラフにかけた (メルク、40~63 mm, トル して成合物をジクロロメタンを用いて数回抽出し:有機 異性体を分離するために、現道をシリカゲル60上でク 相を破除ナトリウムを用いて乾燥し、そして遺憾した。 エン:貯蔵エチル=2:1)。

Rf=0.16 (22)

医施约 9

(3R) - (4-フルオロフエニルスルホンアミド) -9- (2-メトキシカルポニル-エチル) -6- [3-(3-ピリシル) -プロピル] -1.2.3,4-テトラ ヒドロカルパゾール

30 (1236) [0144] 実施例7からの代合物260mg (0.4

0.1M塩酸30mlをこの混合物に加え、そしてこの **衣数ナトリウムを用いて乾燥した有機相を蒸発させ、そ** 6ミリモル)を<table-row>道で無水テトラヒドロフラン25m~ 中の水株氏 かかまナトリウム 17.4mg (0.46ミリ モル)と反応させた。出発物質が4時間後に東だ存在す **つに答られた私証知氏をありロマトグラレイー(ツコカ** る場合、更に水素化ホウ森ナトリウム17.4mg (0. 46ミリモル)を加え、そして混合物を一夜憔悴した。 ものを各時計費エチル25m1を用いて数回抽出した。

TLC (トルエン:酢酸エチルー1:4) R f=0.6 [0145] 収量:127mg (0.23ミリモル) チルロ4:1~2:1) により情報した。

がル60、メルク、40~63 nm、トルエン:緊側エ

买玩奶10

(3-ピリジル) -プロピル] -1,2,3,4-チトラ 9 – (2 – メトキシカルポニルーエチル) – 8 – [3 – (3R) - (4-7ルオロフエニルスルホンアミド) ヒドロカルバゾール

*ル) 及び (23) 0.418 (0.7ミリモル) : 得られ

8

[0142] TLC (トルエン:酢糖エチル=1:1)

Rf=0.12 (23)

[0143]

달 × 8 5

【0147】表題の化合物を実施例9の方法と同様に製

【0148】TLC:R(=0.59 (トルエン:学製 エチル=1:4) ş

9- (2-カルポキシエチル) -3- (4-フルオロフ エニルスルホンアミド) - 8 - (3 - ピリジル-メチ ル) -1.2.3.4ーテトラヒドローカルパゾール塩酸 表際例1.1

[0149] [(237]

-667-

8

(0146)

特開平4-257578

合物を選成下で2時間消費させた。冷却した反応函合物 10 センクロロメタンを用い1回及びエーテルを用いて1回* [0150] 実施的XXVIからの化合物4.74g (9.7ミリモル) をエタノール20mlに移締し、2 M NaOH 17ml及び水20mlを加え、そして固

表5及び6に示す化合物を実施例11の方法と同様に製 当することができた。 (0152] (表 6]

	-	2	2	8	
		()·pq	-	ь	23
			•	æ	0, 15
2		Qig.	123	es:	0.35
=		Ç	w	벊	9. 12
#		-	P P		0. 27
_		-(4,1)	-	=	0, 31
O F		=	~	-	8
-			•	(₽), (d), (d)	0.09
\$	•	-00-(0\$1)1	•		9.08
-		(4)	œ	63	0.17
_ (=	m	(01)	Q. 10
Ŷ			•	F -	8
_		•	Q		0. 19

P 的原用=Clicts: Clot=10:1

[0153]

[兼6]

-689

8

* - 右部第ロジクロロメタン:メタノール=10:1

* [0156] (882) 【0154】本発明の主なる特徴及び整様は以下のとお

[0155] 1. 一般式

£

g ン、トリフルオロメチル、カルボキシル、ヒドロキシル またはトリフルオロメトキシを表わすか、式ーS(O)m R*の站を表わし、ここにR*は狡束原子8億までを有す 対してハロゲン、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロ リアサたはハンジアギキツを扱わすか、 共一NR1R1の 直風状もしくは分枝間状のアルキルまたはアシルを表わ すか、または投票原子6~10個を有するアリールを表 [0157] 其中、R'、R'、R'、R'及びR'は同一 もしくは相異なり、且つ水漿、ニトロ、シアノ、ハロゲ る直段状もしくは分枝似状のアルキルまたはその一部に メチルで種換される皮漿原子6~10個を有するアリー **ルを表わし、そしてwは0.1または2の数を表わす** か、各々の場合に改衆原子10個までを有する直接状も しくは分枝板状のアルコキシもしくはアルコキシカルボ 基を扱わし、ここに R'及びR'は同一もしくは相関な り、且つ水茶、各々の場合に改装原子8回までを育する

と S(0) 75

の指下言義されていてもよい質疑状もしくは分枝類状の アルキルまたはアルケニルを表わし、ここにw. R*、 R'及びR'は上記の意味を有するか、或いは式

[0159] (ft 4 0)

でを有する国際伏もしくは分枝類状のアルキレンまたは もしくは分枝類状のアルコキシもしくはアルコキシカル **素限を表わし、そしてB及びしは同一もしくは相似な** り、且つ底接結合を表わずか、または微素原子10個素 アルケニマンを救むし、Xは国際ニトロ、ハロゲン、ツ アノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ト キシ及び各々の場合に改業原子8個までを有する政績状 **ポニルまたは数素原子8個までを有し、その際にアルキ** の故を扱わし、ここにひは更に労働族士たは苗帯獨以強 が配合し得る、N、OまたはSよりなる群からのヘテロ 原子4個虫でを育する3~7 員の他和もしくは不飽和謝 女共原子6~10回を有するアリールまたはアリールオ リフルオロメチルチオ、ヒドロキシル、カルボキシル、 つ、-E-0-[-0、-E-酒-(-0、モ-00-[-0 米たび モー Ş

> か、各々の場合に供倉原子10個虫でを有し、随時ハロ ~10個を有するアリール、各々の場合に改孝原子8個 までを育するアルコキシもしくはアルコキシカルポニル

わすか、 炎素原子 3~8 個を有するシクロアルキルを表 わすか、炭素原子6~10個を有するアリールを兼わす ゲン、Tドロキシル、カルポニル、シアノ、奴教原子6

(22) Ø

時順平4-257578

◆技能で1~5両独立れていてもよい、技権処子6~10 備を育するアリールを表わし、mは1、2、3または4 の数を扱わし、nは0、1または2の数を扱わし、2は Ç

1. 2. 3または4の数を表わし、 子6~10個を有するアリールまたはw、R*、R'及び R*が上記の意味を育する式-S(O)*R*もしくは-N 素原子も個までを有するアルコキシカルポニル、故書原 K' K' で言義されることができる道哉状もしくは分枝類

Aは直接給合または式-NH-もしくは-N-B-Dの基を扱わし、ここに 伏のアルキルよりなる群からの向一もしくは相異なる置き

D及び毛は上配の意味を有し、

ル、炭素原子8個虫でを有するアルコキシ、フエノキシ K. もじくは-NH-SO:-K.の単布塔かすが、あい R1、R1及びR1の少なくとも1つが基-D、-E-O Yは式-CO-Gの基を表わし、ここにGはヒドロキシ はテトラゾリルを表わし、回し、重義基Aが苦-N-E -L-D, -E-NH-L-D, -E-CO-L-D史 またはR*、R'及びR'が上記の意味を有する女ーNR' たは一日~Dの1つを救わさなければならないかのいず - インドールスルポンアミド、醤当ならばその異性体及 - Dを扱わさねばならないか、または重偽基尺1、尺1、 hかである、の放来職種独されたシクロアルカノ [b] なかれらのね。

R*、R'及びR*がシクロプロビル、シクロベンチル、※ [0160] 2. R'. R'. R'. R'及びR'が同一も しくは枯臭なり、且つ木祭、フツ条、埳楽、奥袋、ニト ロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、ヒド S(O)*R*の謝を改わし、ここにR*が投資第一6個世 でを有する直顧伏もしくは分枝類状のアルキルまたはそ の一部に対してフツ茶、塩素、臭素、ニトロ、シアノも しくはトリフルオロメチルで開催され得るフェニルを表 R³. R¹及びR¹が各々の場合に改業原子8個までを有 キシカルボニルを表わすか、式-NR'R'の基を抜わ 素、炭素原子ら鑑までを有する直旋伏もしくは分枝組状 する重韻状もしくは分枝煳状のアルコキシ虫たはアルコ し、ここにお、及びおが何一もしくは枯渇なり、且つ水 ロキシルまたはトリフルオロメトキシを表わすが、式一 わし、wがび、1または2の数を扱わすか、R'、R'、 のアルキルまたはフエニルを扱わすか、R'、R'、

記の意味を有する式—S(O)=K*もしくは—NR'R'の ※シクロヘキシルまたはフエニルを表わすか、各々の場合 アルコキシカルポニルまたはw、R。、R'及びR'が上 トドロキシル、カルボキシル、シアノ、フエニル、各々 の場合に改森原子 6 超までを有するアルコキシもしくは **基で重換されていてもよい密集状もしくは分氏扱状のア** ルキルまたはアルケニルを表わすか、或いは式一口、一 E-0-L-D, -E-NH-L-D, -E-CO-L 一Dまたは一日一Dの場を扱わし、 パパにひがピリジ ル、キノリル、チトラゾリル、ペンゾチアゾリル、イソ キノリル、ペンズイミダンリル、ピリミジル、ピロリ ル、チエニル、フリル、イミダソリルまたはチアゾリル を表わし、そしてE及びLが阿一もしくは相異なり、且 つ直接結合を表わずか、または各々の場合に設累原子8 はアルケニルを表わし、Xが配時ニトロ、ヒドロキシ ロメチル、トリフルギロメトキン、ヒドロキシル、カル **キッもしくはアルコキシカルポニルまたは改者原子6個** 個までを有する重量状もしくは分技部状のアルキルまた ル、フツ棒、塩林、果椒、ヨウ棕、シアノ、トリフルオ ポキシル、フエニル、フエノキシ及び各々の場合に改筑 原子も細までを有する直接状もしくは分枝似状のアルコ までを有する直続状もしくは分岐道状のアルキルよりな **聞までを有する重編状もしくは分校編状のアルキルを**数 も辞からの区—もしくは右右ならの同窓を行」~5 単独さ れていてもよいフエニルを扱わすか、或いは投票原子6 に収集団子8個まで布在し、国都フツ県、拘禁、曳祭、 8

わし、mが1、2または3の数を表わし、nが0または 1の数を表わし、1が1、2また R

は3の数を扱わし、Aが直接給合虫たは式-NHもしくは-N-E-Dの跡を表

わし、ここにD及びEが上記の意味を育し、Yが式~CO-Gの基を表わし、こ こにGがヒドロキシル、改衆原子 6 固までを有するアル 40 コキシ、フェノキシまたはR·が上記の意味を育する基 ればならないか、または国債基尺1、尺1、尺7、尺1及び -NHSO,R'を表わずか、或いはYがテトラゾリルを 我わし、個し、屋袋器Aが第-N-E-Dを表わさなけ R!の少なくとも1つが第-D、一E-O-L-D、-B-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは-E-D [b] -インドールスルホンアミド、遡近ならばその興 上記1に記載の式の複素環間機されたシクロアルカノ の1つを表わさなければならないかのいずれかである。

「R*の基を扱わし、ここにR'及びR*が同一もしくは柏 **點なり、且つ水滑、炭膏原子4個までを有する直接伏も** [0161] 3. R1. R1. R1. R1&UR1#19-6 数され得るフエニルを表わし、そしてwが2の数を去わ ずか、兄!、兄!、兄!、兄!及び兄!が合々の堪合に改弁 原子4個までを有する底類状もしくは分枝類状のアルコ **キシまたはアルコキシカルボニルを致わすか、式-NR** か、以一S(0)**R*の謝を放わし、ここにR*が狡猾悪 子4回までを有する直類伏もしくは分氏損伏のアルキル **小たは小の一部になしれフツ架、投票もしくは完まで向** しくは伯易なり、且つ水井、フツ虾または塩炊を来わす ß

-699

数体形及びそれらの値。

ルはその部分に対してカルボキシル、ヒドロキシル、段

જ

[0158] [(239) または外

子6四までを有する直縁状もしくは分枝磁状のアルキルキ10 いてもよい供券原子6個までを有する直接状もしくは分 技規状のアルキルを表わすか、或いは式-D、-E-O Ri、Ri、Ri、Ri及びRiが随時フツ素、塩素、奥 **素、ヒドロキシル、シアノまたはフエニルで配換されて** - T - D、- E - CO- L - Dまたは一氏-Dの部を兼 わし、ここにひがどりジル、ピリミジル、イミダンリル またはチアゾリルを扱わし、そしてE及びしが同一もし くは相異なり、且つ直接結合を表わすか、または段素原 しくは分枝類状のアルキルまたはフェニルを表わすか

上記の意味を育する式-NHもしくは-N~E~Dの基を扱わし、Yが式-CO

ルセンフェド L-Dまたは-E-Dの1つを扱わさなければならない かのいずれかである、上記1に記載の復業顕置後された -E-O-L-D, -E-NH-L-D, -E-CO-

[0162] 4. 病気を防除するための上記1に記載の液 シクロアルカノ [P] -インドールスルホンアミド、猫 当ならばその異在体形及びそれらの塩。

ક્ષ [0165] 式中, R', R', R' R' 及びR'は同一

またはトリフルオロメトキシを扱わすか、式ーS(0)♥ ン、トリフルオロメチル、カルポキシル、ヒドロキシル る直接伏もしくは分枝様状のアルキルまたはその一部に しくは分枝類状のアルコキシもしくはアルコキシカルボ ニルまたはペンジルオキシを扱わすか、式ーNR'R'の もしくは枯燥なり、且し木素、コトロ、シアノ、ハロゲ R*の基を扱わし、ここにR*は設盤原子8個までを有す **対してハロゲン、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロ** メチルで開始される技術原子6~10個を食するアリー ルを扱わし、そしてwは0、1または2の数を改わす か、各々の場合に依米原子10個までを育する直接状も 基を扱わし、ここにR'及びR'は阿一もしくは枯臭な り、且つ水果、各々の場合に設務原子8個までを有する 直類状もしくは分枝類状のアルキルまたはアシルを表わ すか、または改素原子6~10個を有するプリールを表 わすか、設業原子3~8個を育するシクロアルキルを表 わすか、段素原子6~10個を有するアリールを扱わす か、各々の場合に投業原子10個までを有し、随時ハロ ゲン、ヒドロキシル、カルポニル、シアノ、改者原子の

は2の数を改わし、nが0または1の数を改わし、zが 3 最換されていてもよいフェニルを表わし、mが1 また #を救わし、Xが臨時フツ索、塩券、果業、シアノ、トリ フルオロメチル及びトリフルオロメトキシまたは各々の 場合に贷素原子4個主でを有する直接状もしくは分枝接 伏のアルキル、アルコキシもしくはアルコキシカルポニ 1または2の数を表わし、Aが直接結合またはD及びE ルよりなる群からの区—もしくは枯萬なる最後基で1~

- Gの基を表わし、ここにGがヒドロキシル、放束原子4個までを有するアルコ

テトラゾリルを表わし、低し、電袋基Aが基-N-E-Dを変わさなければなら を表わずか、或いはYが キシまたは R*が上記の意味を有する路-NHSO, R*

※資素質問題されたシクロアルカノ [b] ーインドールス ないか、または最独基化1、R1、R1、R1及びR1の少なくとも1つが基一口、

[0163] S. - MOT

[0164]

C=1,02-A-6(2=2)

3

までを育するアルコキシもしくはアルコキシカルポニル また。 -S(0) #F [0186] [(C42] またはれ

の基で質問されていてもよい直接状もしくは分枝膜状の š アルキルまたはアルケニルを表わし、ここにw、 R'及びR*は上記の意味を有するか、或いは式 ş

[0167] [(243)

-D. -E-O-L-D, -E-XB-L-D, -E-CO-L-D または -E-D

が配合し得る、N. OまたはSよりなる群からのヘチロ **非瑕を挟わし、そしてE及びLは同一もしくは招具な** り、且つ直接結合を表わすか、または段素原子10個表 の基を表わし、ここにDは更に芳香核または複素観式概 原子4回までそ有する3~1員の飽和もしくは不飽和複 でを育する直脳状もしくは分枝餅状のアルキレンまたは

3 3

子6~10個を有するアリール生たはw. R. R'及び K*が上記の意味を育する式~S (O)*K*もしくは~N 状のアルキルよりなる群からの同一もしくは相関なる書

R' R' で言義されることができる取扱状もしくは分枝類 始島で1~5厘銭されていてもよい、茯煮原子6~10 の数を扱わし、nは0、1または2の数を表わし、2は 個を有するアリールを表わし、mは1、2、3または4

素原子ら饂までを有するアルコキシカルボニル、設集原★ アルケニレンを表わし、Xは簡称ニトロ、ハロゲン、シ アノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ト ルはその田分に対してカルポキシル、ヒドロキシル、故 供衆原子6~10個老有するアリールまたはアリールオ キシ及び各々の場合に贷業順子 8 母までを有する直鎖状 もしくは分枝類状のアルコキシもしくはアルコキシカル ポニルまたは炭素原子8個までを有し、その際にアルキ リフルオロメチルチオ、ヒドロキシル、カルポキシル、

※たは一E一Dの1つを扱わさなければならないかのいず Aは直接結合または式-NH-もしくは~N-E-Dの基を扱わし、ここに Yは式ーCO~Gの基を表わし、ここにGはヒドロキシ ル、改素原子8個までを有するアルコキシ、フエノキシ またはR*、R'及びR'が上記の意味を有する式ーNR' D及びEは上配の意味を有し、

1. 2. 3または4の数を扱わし、

ーインドールスルホンアミド、適当ならばその異性体及 れかである、の複数環質機合れたシクロアルカノ [b] びそれらの塩を製造する際に、

[A] mが2の数を表わす場合、一般式(V[1]) (0168) [ft 4 4]

K*もしくは-NH-SOr-R*の菌を表わすか、皮い

はテトラゾリルを表わし、但し、異独基Aが基-N-B R³, R⁴及びR⁴の少なくとも1つが第一D, 一B-O

一Dを表わさねばならないか、または個技器を1、R1、

(CII2)n-A-30e-X

Ê

★と反応させて一般式 (1 X) (0170)

[0169] 英中, R', R', R', R', Z', n、A及びXは上記の意味を有する、の化合物を選当な

(R45) (CII,)n-4-50,-I らば塩基の存在下にて不活性溶媒中でアクリロニトリル★

E

式中、R*、R*及びR*は上記の意味を育する、のフミ NB, SO, -R (X b) ンまたはスルホンアミドと反応させるか、 -- 配式 (X I) (X (B) ENR'R せ、Yがテトラゾール環を表わす場合、これらのものを n、A及びXは上記の意味を有する、の化合物を生成さ トリエチルアミン塩酸塩の存在下でアジ化ナトリウムと

(0173)

\$

反応させるか、または数(Y=COOH)の設造の値

[0171] X#, R', R', R', R', R'

台、シアノ薬を休拾により加木分解し、エステル(Y ==

Ci - Ci - アンコキシカルボール、フェノキッセルボー

Jb) の場合、截を常法により勉媒の存在下にて、選当な らば不悟性熔媒中で適当なアルコールと反応させ、アミ CO-NHSO:-K*) の製造の場合、エステルまたは

FROTYTHAUTY (Y=-CONR'R', -豊のいずれかも通常の쥼性化後に適当ならば触媒の存在

Fで一般式 (Xa) 及び (Xb)

[0172] [(C 4 8]

Ē

[0174] 式中, R', R', R', R' & Umit上記の 徴味を有し、そしてY′は(C₁~C₁) -アルコキシカ 50 ルポニルまたはシアノを表わす、の化合物を不信性格は

છ

~10個を育するアリール、各々の場合に改素原子8個

特徴44-257578 (25)

特展学4-257578

(%) (%)

* と反応させるか、またはエステルを常法によりエステル Ê 中で、過当ならば散煤の存在下にて一般式(XII) X-108-Y-U(180) (E) [0175] [**(**C48]

9 在下にて、適当ならば不否住格似中で適当なアルコールキ せ、散(Y=COOH)の製造の場合、エステル虫たは シアノ基を未在により加水分解し、エステル(Y=Ci [0176] 式中, z. n. A. R*及びXは上記の意 **ル)の取扱の場合、散を常法により適当ならば触媒の存** ~C: -7 ルコキシカルボコル、フエノキシカルポコ 味を有する、のシクロアルカンスルホンアミドと反応さ

(CB1)n-8, -201-X

m、Y、X及びzは上記の意味を有する。の化合物中に [0178] 式中、R'、R'、R'、R'、R'、及びR EDの基は表わさず、Aは基~NH~を安わし、そして 答性格様中で選当なプルコールと反応させ、アミド及び 偶扱されたシクロアルカノ [b] ージヒドロインドール 1、は上記の環味を育するが、式-D、-E-0-L-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは-導入し、玖-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-に還元し、僕(Y=COOH)の製造の場合、エステル を常法により加水分解し、エステル(Y=C:~Ci-ア ルコキシカルポニル、フエノキシカルポニル)の製祐の **ナシルスルホンアミド(Y=−CONR'R', −CO−** NHSO;-R*)の場合、エステルを直接反応させる 下で一般式 (Xa) 及び (Xb) のアミンまたはスルホ ンアミドと反応させるかのいずれかであり、次に複章環 スルホンアミドの場合、工程 [A]、 [B] または D、一E-CO-L-Dまたは-E-Dの基を常在によ **そした選当ならばカルボニル場を常祐によりメチレン稿** 場合、眠を常法により勉媒の存在下にて、適当ならば不 か、または酸を過ぎの活在化後に適当ならば酸媒の存在 [C] により製造される複素環質換されたインドールス り、例えば規紋主たは頻電子芳容核置機により導入し、

-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは -E-Dの基を常体により、例えば領放または複電子労 転移させ、アミド及びアシルスルホンアミド (Y=-C エステルを直接反応させるか、または敵を通常の否住化 b) のアミンまたはスルホンアミドと反応させ、Yがテ をトリエチルアミン塩酸塩の存在下でアジ化ナトリウム と反応させるか、或いは[C] 式-D、-E-O-L 段に適当ならば他媒の存在下で一般式(Xa)及び(X トラゾール環を表わず場合、シアノ化合物 (Y=CN) ONK'R*、-CO-NHSO:-K*)の数語の基の、 各族環境により一般式 (1 g) [0177]

(T =) ((£49)

ルホンプミドを不活性的媒中で還元剤の存在下にて還元 し、適当ならば異性体を分離し、そして塩の試造の場合、適当な塩基または酸と反応させることを移動とす [も] ーインドールスルホンアミド、適当ならばその奥 5、一般式(1)の復業環體機されたシクロアルカノ 性体形及びその塩の製造方法。

[0179] 6. 少なくとも1つの上記1に記載の抽茶

環實換されたシクロアルカノ[b] -インドールスルホ 【0180】7. 一般式 (1) の化合物を適当ならば通 ンアニドを合む路道。

[0181] 8. 減効の製造に対する上記1に記載の複 常の補助剤及び賦形剤を用いて適当な役与形態にするこ 条項重換されたインドールスルホンアミドの使用。 とを特徴とする、上記6に記載の業剤の製造方法。

沿に対する上記1に記載の複素項重載されたシクロアル アレルギーの治療及び心筋振動の予防に対する威烈の戦 【0183】10. 角気の防酔に対する上記1に記載の 【0182】9. 自控關格戲、偶白、影原服化、縣應、 カノ [b] ーインドールスルホンアミドの依用。

被禁取値続された シクロアルカノ [b] ーインドールス

にポンアミドの使用。

レロントスージの複数

<u>-</u> イトな数国際中 7252 -4C 事を記む ABX ACD 31/635 A61K 3V# (51) (01. (1.

-673-

技術表示關所

(72) 晃明者 ドイツ選邦共和国ゲー2600プシスルタール 7329 -- 4C 6701 -- 4C 8829 -4C 8829 -4C 7329 -- 6C 3829 -4C 3829 -4C 8829 ~4C 8829 -4C 3051 -4C 11・アムテッシャーブッシュ13 (12) 緊思か Hこかん下・くラシボドン 401/12 401/14 403/06 405/06 213/24 401/04 409/06 417/06 C 0 7 D 209/65

ドイン連邦共和国デー5600ブンベルタール 1・ インデンカラケン

ドイン連移共行国ゲー5600プジスツタール

エルガン・パション

1・パールケシュトラーセ73 ハンスーゲオルク・デルベク

(12) 知明母

-674-